

3,4-二置換ピロリジン化合物の合成研究-3,4-エピ イミノピロリジンの合成と反応および抗生物質アニ ソマイシンの合成

著者	老田 貞夫
号	261
発行年	1969
URL	http://hdl.handle.net/10097/23507

氏名. (本籍)	おい た さだ お 老 田 貞 夫
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	理 第 2 6 1 号
学位授与年月日	昭和44年12月17日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
最終学歴	昭和40年3月 東北大学大学院理学研究科修士課程化学専攻修了
学位論文題目	3,4-二置換ピロリジン化合物の合成研究 — 3,4- エピイミノピロリジンの合成と反応および抗生物 質アニソマイシンの合成
論文審査委員	(主査) 教授 北原喜男 教授 吉越昭 教授 高瀬嘉平

論 文 目 次

第一章	緒 論
第二章	3,4-エピイミノピロリジン化合物の合成
第三章	アジリジンジカルボキシイミドの光による1,3-双極環化付加反応
第四章	抗生物質アニソマイシンの合成

論文内容要旨

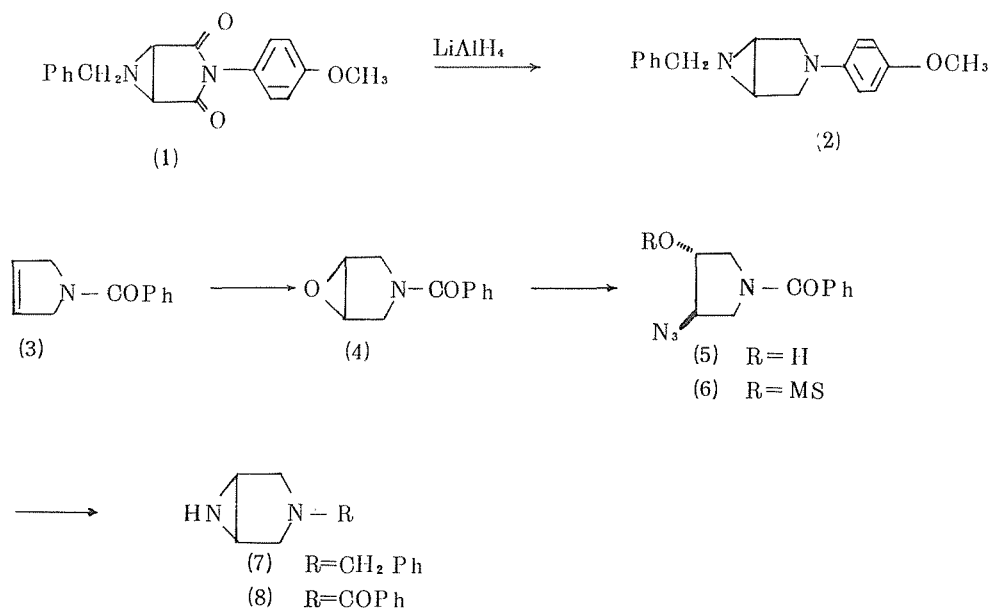
第一章 緒 論

3,4 位にヘテロ原子の置換基を有するピロリジン化合物には、マイトマイシンやアニソマイシンにみられるように生物活性を示すものが少なくないのであるが、今日まで 3,4-二置換ピロリジンに関する研究はあまり行われていない。そこで 3,4-二置換ピロリジンの合成について検討することにし、新しいヘテロ環化合物の 3,4-エピミノピロリジンの合成を試みた。またこの結果を抗生物質アニソマイシンの合成に応用することができた。さらに、3,4-エピミノピロリジン骨格をもつアジリジンジカルボキシイミドの光化学反応についても検討を行なった。

第二章 3,4-エピミノピロリジン化合物の合成

まず最初にアジリジンジカルボキシイミド(1)の LiAlH_4 還元によって 3,4-エピミノピロリジン(2)を得ようと考え、反応を行なったが低収率でしか(2)を得ることができなかった。そこでつぎに 3-ピロリン(3)からの合成を考えた。(3)をトリフルオル過酢酸で処理すると定量的にエポキシド(4)が得られた。(4)を NaN_3/DMF で処理しアジドアルコール(5)とした後メシレート(6)に変えて LiAlH_4 で還元すると好収率で 3,4-エピミノピロリジン(7)が得られた。またアジドメシレート(6)を $\text{NaBH}_4/\text{コバルト(II)-トリス[ジビリジル]塩化物}$ と処理した場合は(8)が得られた。

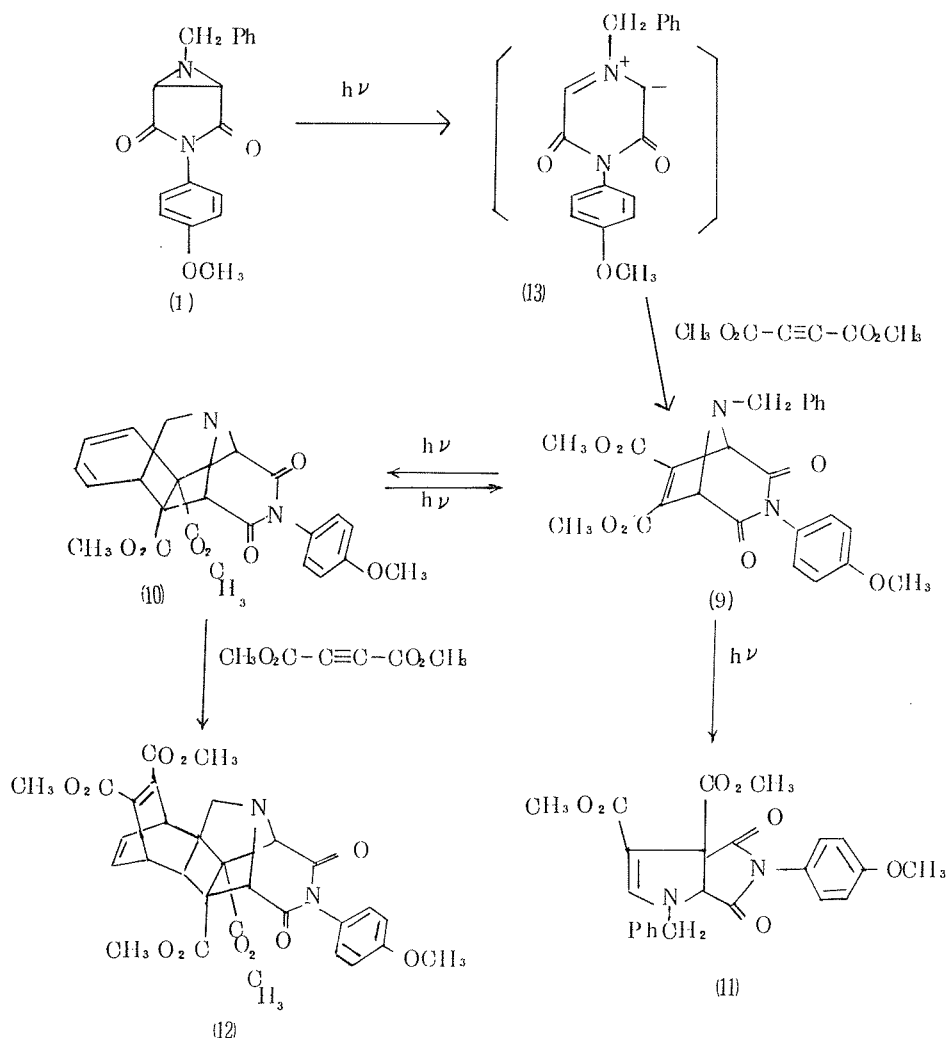
これらの 3,4-エピミノピロリジンの NMR スペクトルを測定して各プロトンの帰属を行ない、化合物(2)については核オーバーハウザー効果を測定し、そのコンホメーションについて考察を行なった。



第三章 アジリジンカルボキシイミドの光による 1.3-双極環化付加反応

Huisgen らはアジリジン環はシクロプロピルアニオンの isoelectronic system であって Woodward-Hoffmann 則が適用され、光によって disrotatory に、熱によって conrotatory にアジリジン環が開き 1.3-ダイポールとして反応することを明らかにした。

二環のアジリジン化合物(1)のような場合には、イミド環のために熱による conrotatory な開環が妨げられ、光による disrotatory な開環のみが許され则认为られる。そこで(1)とアセチレンジカルボン酸エステルとの光による 1.3-双極環化付加反応について検討を行なった。3 種の 1:1 環化付加物(9), (10), (11)と少量の 1:2 環化付加物(12)が得られた。IR, UV, NMR スペクトル及び分解反応によりそれぞれの構造を明らかにすることができた。反応の時間的変化から、まず付加物(9)が生成し、それから(10)と(11)が生成してくることがわかった。(9)はアゾメチンイリド(13)を経て生成

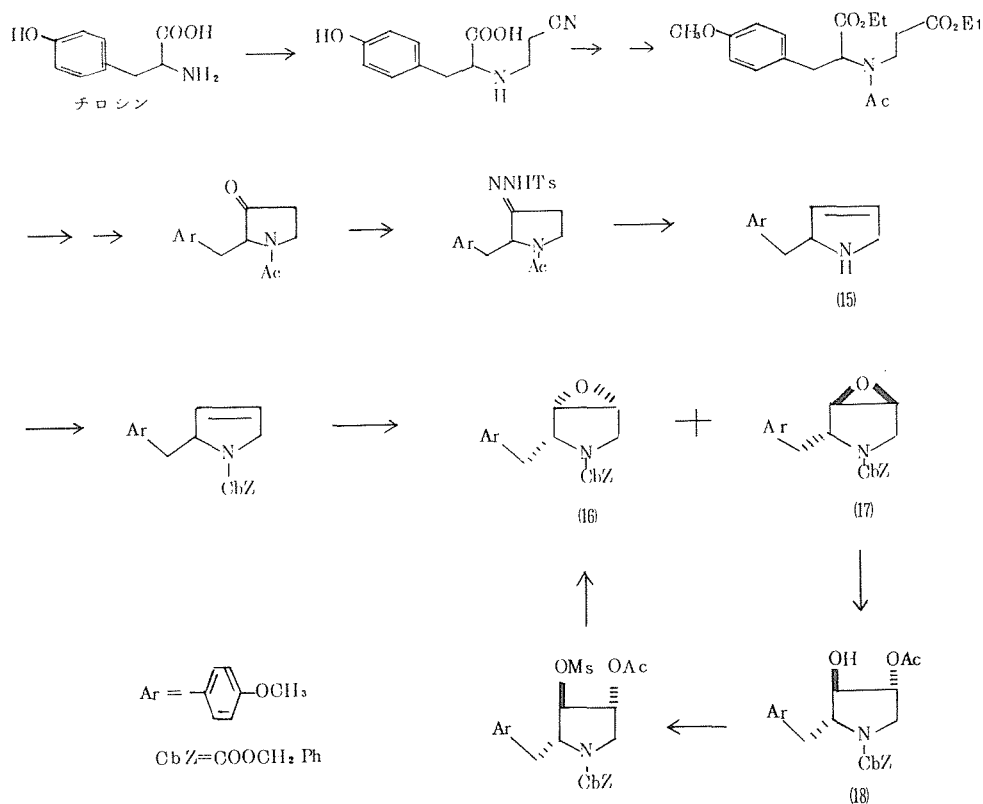
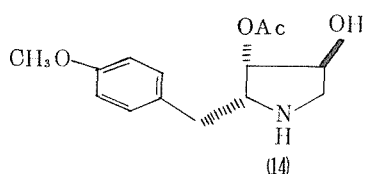


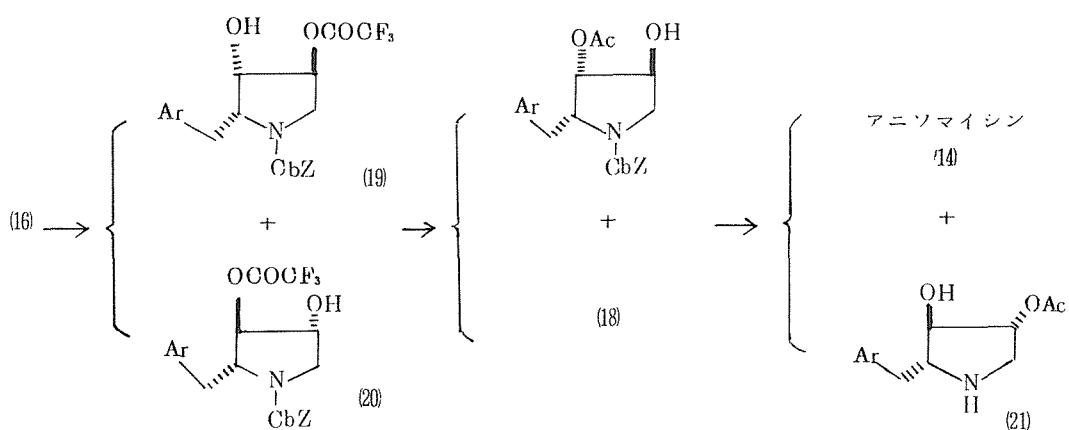
すると考えられる。また(9), (10), (11)の間には光照射下, 図に示す転換が起きていることがわかった。(12)は(10)にさらにアセチレンジカルボン酸エステルが, 熱反応で付加して生成することを確認した。

なお, (1)とアセチレンジカルボン酸エステルとの熱反応では, 光反応によって得られる上述の付加物のいずれの生成も認められず, この反応がWoodward-Hoffmann 則を満足するものであることがわかった。

第四章 抗生物質アニソマイシンの合成

アニソマイシン(14)は原虫, カビ類に対し広範囲の活性を示す抗生物質で, 3,4 位にトランス配位の酸素置換基をもつピロリジン誘導体である。第二章で述べたように3-ピロリンをトリフルオル過酢酸で処理して好収率で3,4-エポキシピロリジンが得られたことから, この反応がアニソマイシンの合成に応用できると考えた。チロシンを出発原料とし, 図に示すルートで3-ピロリン誘導体(15)を合成した。(15)の窒素を保護しトリフルオル過酢酸をはたらかせて, α -エポキシド(16)と β -エポキシド(17)が得られた。





(17)を酢酸と処理すると4位に一方的にアセトキシ基が入って(18)を与え、メシル化後、アルカリ処理して(16)に導くことができた。

(16)をトリフルオル酢酸と処理すると(19)と(20)の約1 : 1の混合物が得られ、これをそのままアセチル化した。ついで水で処理してトリフルオルアセチル基をはずし、水素化分解してN-保護基をはずすと、アニソマイシン(14)とその異性体(21)が得られた。合成品(*dl*-体)は天然アニソマイシンの丁度2分の1の活性を示した。

論文審査結果の要旨

3.4 位にヘテロ原子の置換したピロリジン化合物には、マイトマイシンやアニソマイシン等に見られるように生物活性を示す化合物が知られている。しかし今日まで、これらのピロリジンに関する研究はあまり行なわれていない。

老田貞夫提出の論文はこれらのピロリジンの合成について検討すると共に、新しいヘテロ環化合物の 3.4-エピミノピロリジンの合成を研究している。更にこれらの方法を抗生物質であるアニソマイシンの合成に通用し見事にその合成に成功している。又 3.4-エピミノピロリジン骨格をもつアジリジンジカルボキシイミドの光化学反応についても検討を行なっている。

第二章では 3.4-エピミノピロリジン化合物の合成について述べている。N-ベンゾイル-3-ピロリンをトリフルオル過酢酸で処理すると定量的にエポキシドが得られるが、これを NaN_3 -DMF で処理しアジト・アルコール誘導体としたのちメシレートに変えて LiAlH_4 で還元すると好収率で目的とする 3.4-エピミノピロリジンが得られた。更にこのものの NMR スペクトルを測定して各プロトンの帰属を行ない、核オーバーハウザー効果を測定してそのコンホメーションについて考察している。

第三章ではアジリジンジカルボキシイミドの光による 1.3-双極環化付加反応について研究を行ない、種々興味ある化合物を得ている。IR, UV, NMR スペクトル等を用いて構造を決定すると共に生成の機構について言及している。

第四章は抗生物質アニソマイシンの合成についてのべている。アニソマイシンは原虫、カビ類に対し広範囲の活性を示す抗生物質で 3.4-位にトランス配位の酸素置換基をもつピロリジン誘導体である。老田はチロシンより出発して自らが開発した方法を巧みに利用し、立体的特異反応を取り入れて目的とするアニソマイシンの合成に成功することが出来た。

以上老田貞夫の研究は周到な計画と卓越した実験技術に基づいて行なわれ、本研究によって得られた知見はヘテロ環の化学の発展に寄与するところ大である。

よって老田貞夫提出の論文は理学博士の学位論文として合格と認める。